

Bilag II
Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Perlinring 0,12 mg/0,015 mg/dag er et vaginalindlæg, der indeholder etonogestrel og ethinylestradiol. Vaginalringen, der indeholder en kombination af etonogestrel og ethinylestradiol, frigiver løbende kontrceptive steroide i skeden, og derved undgår behovet for daglig administration. Etonogestrel (ENG) er et 19-nortestosteron-afledt progestagen, som med høj affinitet binder til progesteron-receptorer i målorganerne. Ethinylestradiol (EE) er et østrogen, der anvendes i vid udstrækning i præventionsmidler. Den præventive effekt af vaginalindlægget er baseret på forskellige mekanismer, hvoraf den vigtigste er hæmningen af ægløsning.

Vaginalringen med ENG/EE er indiceret til prævention hos kvinder, der kan blive gravide.

Den anbefalede brugsperiode for dette produkt er 21 dage; i henhold til produktresuméet for referencelægemidlet har referencelægemidlet dog en præventiv virkning i op til 28 dage, selvom dette ikke er det anbefalede regime.

Det omhandlede produkts bioækvivalens med referencelægemidlet er kun påvist i 21 dage, ikke 28 dage. Med henblik på at imødegå betænkeligheden ved den forlængede brug af ringen i op til 28 dage, som er en afvigelse fra den anbefalede brug i produktresuméet for NuvaRing, fremlagde ansøgeren yderligere oplysninger om lægemiddelkvaliteten for både det omhandlede produkt og referencelægemidlet, *in vitro*-opløsningsdata vedrørende frigivelseshastigheden for det omhandlede produkt og referencelægemidlet over 28 dage, data for *in vitro-in vivo*-korrelation (IVIVC) for referencelægemidlet for 28 dage og data for *in vitro-in vivo*-korrelation for det omhandlede produkt over 21 dage og data for ringenes restmængder af etonogestrel og ethinylestradiol efter 21 dage for både det omhandlede produkt og referencelægemidlet.

Arbejdsgrupperne *Pharmacokinetics Working Party* (PKWP) og *Modelling and Simulation Working Party* (MSWP) blev også hørt i løbet af CMDh-proceduren.

Referencemedlemsstaten (Storbritannien) fandt på grundlag af de samlede, tilgængelige data og navnlig de sammenlignelige farmaceutiske data, at den ensartede restmængde af EE og ENG gør det muligt med en vis grad af sikkerhed at fastslå, at bioækvivalensen mellem det omhandlede produkt og referencelægemidlet fastholdes over perioden på 28 dage.

De anfægtende medlemsstater (Tyskland, Holland og Frankrig) anførte, at vaginalringen Perlinring 0,12 mg/0,015 mg pr. 24 timer ikke kan godkendes, da evidensen for brug mellem dag 21 og dag 28 kun bygger på ekstrapolering af data, og da bioækvivalensen i denne periode ikke kan anses for at være påvist. Manglen på *in vivo*-data til understøttelse af den forlængede brug af ringen (op til 28 dage), som er anført som en afvigelse fra det anbefalede regime (21 dage) i produktinformationen for referencelægemidlet NuvaRing, ansås for at udgøre en mulig alvorlig risiko for den offentlige sundhed.

Dag 60 i CMDh-proceduren var den 2. august 2018. Da de berørte parter ikke kunne nå til enighed under CMDh-proceduren, indledte referencemedlemsstaten (Storbritannien) den 7. august 2018 en indbringelsesprocedure i henhold til artikel 29, stk. 4, i direktiv 2001/83/EF.

I betragtning af, at den anbefalede dosering på 21 dage er understøttet af et bioækvivalensstudie, vedrørte den problemstilling, der blev rejst og drøftet i CHMP, de yderligere data, der var indsendt til støtte for brug mellem dag 21 og dag 28, herunder om disse data kunne anses for acceptable til støtte for den forlængede brug i op til 28 dage (i overensstemmelse med referencelægemidlet).

Undersøgelsesperioden på 21 dage i det gennemførte bioækvivalensstudie er i overensstemmelse med den anbefalede brug af produktet, og der er enighed om, at bioækvivalensen mellem det omhandlede produkt (Perlinring) og referencelægemidlet NuvaRing er tilstrækkeligt påvist i den anbefalede brugsperiode.

For at imødegå problemstillingen med den forlængede brug i op til 28 dage, der fremgår af NuvaRings produktresumé som en afvigelse i forhold til den anbefalede brug, har ansøgeren gennemført en IVIVC-modellering for at påvise, at ringens virkning ikke ændres mellem dag 21 og dag 28, baseret på data for det omhandlede produkt i 21 dage og publicerede data for referencelægemidlet for 28 dage. Selvom det anerkendes, at modellen ikke kan erstatte påvisning af bioækvivalens (idet *in vitro*-data generelt ikke accepteres ifm. påvisning af bioækvivalens), findes der dog undtagelser som f.eks. tilfældet med den BCS-baserede dispensation. Ansøgeren fandt, at denne modellering sammen med følgende oplysninger gav yderligere belæg for forlænget brug i op til 28 dage:

- Der er påvist farmaceutisk ækvivalens mellem det omhandlede produkt og referencelægemidlet, ligesom *in vitro*-data for frigivelseshastigheden for begge produkter over 28 dage er sammenlignelige.
- Der er heller ingen risiko for, at de aktive stoffer ikke bliver frigivet over 28 dage, da der er et overskud af dem i ringen. Som nævnt ovenfor er der en signifikant restmængde af lægemidlet i både det omhandlede produkt og referencelægemidlet efter 21 dage (restmængden for det omhandlede produkt og referencelægemidlet er hhv. ca. 87 % og 86 % for ethinylestradiol og 78 % og 75 % for etonogrestrel af den oprindelige mængde).
- Desuden forventes vaginalringens holdbarhed ikke at blive påvirket ved brug i op til 28 dage. Manuel belastning (proceskontrol) og tensil styrketest (specifikation for det færdige produkt) er gennemført på ringen under fremstillingen, og ringens holdbarhed forventes ikke at være påvirket efter tre ugers brug. Desuden er det påvist, at formuleringens stabilitet, herunder *in vitro*-performance, fastholdes under ekstreme opbevaringsbetingelser.
- Ringens tolerabilitet efter 28 dage forventes heller ikke at give anledning til bekymring, idet det omhandlede produkt og referencelægemidlet har samme polymer, samme mængde aktivt stof og samme dimensioner.

Samlet resumé af CHMP's videnskabelige vurdering

Samlet set understøtter den videnskabelige evidens, at det generiske produkt og referencelægemidlet vil opføre sig på samme måde mellem dag 21 og dag 28. Med en flertalsafgørelse fandt CHMP derfor, at den forlængede brug i op til 28 dage er understøttet af de samlede data, som ansøgeren har indsendt.

Begrundelse for CHMP's udtalelse

Anbefalingen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget behandlede indbringelsen i henhold til artikel 29, stk. 4, i direktiv 2001/83/EF.
- Udvalget vurderede alle de data, som ansøgeren havde fremsendt, i forhold til indvendingerne vedrørende en mulig alvorlig risiko for den offentlige sundhed. Udvalget vurderede de tilgængelige data, der var indsendt til støtte for den forlængede brug af Perlinring i op til 28 dage, herunder *in vivo-in vitro*-korrelationsdata, farmaceutiske data som f.eks. *in vitro*-opløsning og restmængde, samt data for tolerabilitet og ringens holdbarhed.
- Udvalget var af den opfattelse, at de indsendte data alt i alt påviste fastholdelse af den præventive effekt i op til 28 dage for Perlinring i overensstemmelse med referencelægemidlet NuvaRing.

Udvalget finder følgelig, at benefit/risk-forholdet for Perlinring og relaterede navne er positivt, og anbefaler derfor udstedelse af markedsføringstilladelse for de lægemidler, der er anført i bilag 1 til

CHMP's udtalelse. Produktinformationen fastholdes i den endelige version som aftalt under koordinationsgruppens sagsbehandling, jf. bilag 3 til CHMP's udtalelse.